

優先権主張			
国名	アメリカ合衆国	登録番号	60740
主張日	1970年6月8日	月	日



10,000円

特許願 (60740)

昭和46年6月7日

特許庁長官 佐々木 宇殿

1. 発明の名称 トライカクタシング ケンソウツキ
特異化物質の検出器

2. 発明者 2

発明者

住所 アメリカ合衆国インディアナ州エルクハート・ポックス503

エイ・アール・アール4

氏名 ロバート・ウェイン・ロジャース (ほか2名)

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国インディアナ州エルクハート

マートルストリート 1127

名称 マイルス・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド

(氏名)

代表者 エル・エフ・ヒアズレイ

出願人

代理人 〒107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自動車会館

氏名 (60740) 井口 島 平吉

電話 585-2256



46 088408

方 式 検査

明細書

1. 発明の名称

特異化物質の検出器

2. 特許請求の範囲

第1項

電気的に絶縁された基板と、該基板上に
よつて支持され互いに接觸する一対の導電
性導體電極要素と、該物質に対して特異的であり
該電極要素と組合された固定型の試験から成る
とを特徴とする試験装置中の物質検出する検出器。

第2項

導電性導體電極システムを電気的に絶縁され
た基板上に取付け、該電極システムに固定試験を
接觸することを特徴とする特異化物質の検出器
の製造方法。

② 特願昭 46-39408 ⑪ 特開昭 47-500

⑬ 公開昭 47(1972) 1-11

審査請求 有 (全 8 頁)

⑭ 日本国特許庁

⑮ 公開特許公報

庁内整理番号

⑯ 日本分類

7003 41	113 E6
7003 41	113 A2
6415 41	113 D1

3. 発明の詳細な説明

過去数年間に、分析化学は劇的に進歩した。例
えば、古典解析化学が生化学者に非常に特異反応
を示す試験を提供し、他方、現代機器を使用する
ことによつて、検出化合物と特異試験との間の反
応を迅速かつ定量的に判斷することができるにつ
いた。この特異試験と現代機器を組み合せること
によつて、正確、繰りかづ迅速な定量的化学分析が
可能である。従て特異的な反応試験の例は、特
異試験とのみ反応する酵素を使用した試験である。

マトリクス体 (matrix media) が試験液体さ
たは試験に接触すると、その液体が検出すべき特
異物質を含んでいる場合は、特異的な電気的コ
ンダクタンス値がよし (または) 通常のコンダク
タンス値の時間に対する变化 (Δt/t) を生じる

ようなマトリックス体中またはマトリックス体上に、酵素を使用した試験のような分析試験またはそれにに対する検査を非可動化または固定できることとが本発明により発見された。電極システムを使用してこれらの変化を測定した場合、得られた値を、試験液体の構成成分の濃度の定量的測定値に容易に変えることができる。従来の電極システムより非可動化または固定酵素試験装置は、通常、弾性導体支持部の内部または表面に保持された2本の針金によって構成されており、これらの針金の先端は互いに正確な間隔を有して、酵素基質または他の特異試験を含むマトリックス体中に刺入されている。所産、特異化学物質の検出器(probe)は製作および再利用が困難である。針金先端相互の間隔は装置を組立る際に重要な考慮が必須である。

-3-

本発明のもう1つの目的は、血液のような体液中の特定物質の濃度を測定する場合に、生体中で使用できるような非常に小型な検出器を提供することである。

本発明のもう1つの目的は、安価で有効寿命が終ると結果できる接触部分または検出器を有する装置を提供することである。

本発明のさらにもう1つの目的は、安価な多種試験装置を容易に製作することを可能にする方法を提供することである。

優れた特異化学物質の検出器は薄膜技術を使用することによって製作できることが本発明により判明した。本発明の装置および方法は、電気的絶縁性または半導性基板上に形成された一対の互いに溝つた導電性導體要素によって構成された

-5-

外観 図47-500 (2)

機であるので、検出器の大きさにまた厳格な制限がある。さらに、この種の装置は流れに対して特に敏感であることが判明した。すなわち、例えば、試験基質または液体を急速に搅拌している場合には、電気的量は検出器を通過する液体流の速度に依存する。

本明細書において以下に使用するように、電極システムという言葉は、電気的変化を感知する1種または複数の導電性要素を意味し、検出器または特異化学物質の検出器という言葉は、電極システムと特異試験を含むマトリックス体とを組合せたものを意味している。

本発明の目的の1つは、簡単かつ操作および得失が容易な特異化学物質の検出器を提供することである。

-4-

電極システムを使用するものであり、この導電要素は電極システム上に直ちにされている非可動または固定試験と組合している。電極技術(金属であるのが望ましい)は、取扱い手順および電子回路に取り付けやすい電気的接続小片として与えられている。本発明の望ましい構造は、第1対の電極要素に類似しており、試験を有していない第2対の電極要素から成るものである。このようなシステムは、次で説明するように、示差試験装置を与える。

本発明の電極システムは、剛性支持部または基板上に形成された高導電材料の導體によって基本的には構成されている。基板および薄膜が特異化学物質の分析用検出器として使用できるように、この金属導體は、後で説明するように、明確な電極パターン状に形成されている。電極要素を明確

-6-

なパターン状に形成後、装置は、後で説明するように、非可動化試験を含むマトリックス体または膜によつて被覆される。装置が吸引手段および（または）測定電子回路に密着に取り付けられるようだ、薄膜の小片は電極要素およびマトリックス体から突出している。

前面を参照して説明すると、図1 図片、吸引手段 21 および膜はずし可能な被覆部 20 によつて構成される装置の一形式を示している。被覆部 20 は、セラミック等の絕縁材料の単性半導体 1.0 によつて構成されており、その一側面上には、電極要素 1.1 および 2.2 から成る複数の導通シス テムが“印刷”（後で説明するようだ）されている。要素 1.1 および 2.2 の端部は、参照番号 1.9 で示したように、電極要素 1.1 および 2.2 の直

-7-

接觸部が角つた形状またはパターン状に形成され位置している。要素 1.1 および 2.2 は、基板 1.0 に沿つて縦方向に伸びて、吸引手段 21 内の対応接觸部を介して試験装置へ電気的連絡する目的の接觸小片 2.3 および 2.3' を形成している。固定試験を含んでる液体非溶解性の半導性マトリックス体または膜 1.2 は、被覆パターン 1.9 上に形成されてそれを保護しているため、被覆部 20 が試験液体中に置かれた時に、液体はまず膜 1.2（おもにガラス）に接触して、その分析下の液体中に突出しようとする構成成分が存在する場合には、イオン的または他の化学的変化をパターン 1.9 において要素 1.1 および 2.2 の端部に与える。被覆層 1.3 は、電極要素 1.1 および 2.2 の膜 1.2 と接觸部分 2.3 および 2.3' との間の部分を密封板とし

-8-

ており、被覆部が膜 1.2 を超えて試験中の液体中に侵された時の間違つた成膜を防止する。

吸引手段 21 は、吸引手段 20 を保持する目的で設けられており、接觸部分 2.3 および 2.3' が露出している被覆部 20 の端部に一致してその内部に端子に保持するための矩形溝開口 1.5 を有しているねじのねじ状筒 1.4 によつて構成されている。接觸部分 2.3 および 2.3' と合体可能な金属ベネ接觸小片（図示していない）が開口 1.5 の内側の一側面に接觸されている。二面の変形被覆部 20 の場合に、被覆 1.0 の反対側面に固定された電極要素 1.1 および 2.2 に類似した第 2 組の電極要素（図示していない）の接觸部分と合体する目的で、開口 1.5 内の前述の接觸部の反対側に接觸部 1.6 および 1.6' を接觸することも可

能である。また、吸引手段 21 は、一端に於いて開口部 1.5 内の接觸部に適当に接觸し、他端に於いて適当な多層接觸層構造 1.8 に接觸されている接觸された電極（図示していない）を含む電気的ケーブル 1.7 を含んでいる。結局、連絡部 1.8 は、前述する電子的成膜装置に結合する目的で使用されている。

第 2 図は、第 1 図に示した被覆部 20 のような、被覆部を操作するため使用される一方を説明的に示している。第 1 図に於いて、約 5 mm² 平方厚さ 1 mm のセラミック、ガラスまたはプラスチック等の基板を清浄化し、真空金属蒸着装置内に設置して、蒸着装置を実現する。

第 2 図の第 2 領域は、抵抗加熱またはスパッターによる熱的蒸着装置の従来の融金手段によつて作

-9-

-10-

成した銀、白金または金等の金属の薄膜で被覆された基板要素を示している。セラミック基板要素は、1000ダ～10,000ダまたはそれ以上の範囲の周知の厚さの金属薄膜で完全に被覆する。

第2図の第3段階に示した電極要素は次の様につくることができる。

1. 第2段階で述べたように埋め込み薄膜で予め被覆した基板要素は Shipley Positive Resist #1350等の感光性塗料をスピンドルコートし、2～3分間室温で乾燥する。

2. 第2図の第3段階に示した電極要素バターン次の写真マスク（透明ポジ）を塗料に直接接触して置き、マスクを付された基板に紫外線をأشانする。

3. 形成された膜ははるかの抽出で乾燥し、水

洗する。

4. 次いで、金属を除去する。

金の場合には王水等の腐蝕液中にちり金膜を除去し、基板が光了した後、塗膜を取り出して水洗する。

5. 被覆された電極を含む紫外線に対して曝露し、第2図の第3段階に示した形状の現存金属電極から感光性塗料を除去する。

次いで、電極は各単位に分離される。各単位に分離する一方では、予め基板に細分目を付けておいて、その細分目に沿つて基板を單に折ることによって各単位を形成するという方法である。その結果が第2図の第4段階に示す通りである。

エボキシまたはシリコン樹脂等の絶縁層が基板要素の中央部分に重付されて、電極要素は第2図

の第5段階に示されたようになる。電極要素の検出部は、0.3ダのPLC4を含む0.0125N塩酸浴液中で1.0mA/cm²の交流を3分間電極に流して、白金化して感應効率を改善するのが望ましい。

電極要素の白金化された検出部を有する基板要素の端部は第2図の第6段階に示したように、半導性樹脂等のマトリクス体中に非可動化された試験用で被覆される。以下の手法は、非導性膜中に非可動化された試験用端部を軽く剥離しておき、半に例示にすぎない。

20ダのアセトンに100ダの薄層真空乾燥天然クレアーゼ（活性=1ダ当り50単位）を加えて、10秒間超音波にて（sonicating）、セルロース誘導体と試験用端部の有機溶剤溶液を調製する。この混合液に、1.0ダのフォルムアミドと

3.0ダのセルロースアセテート（3.95ダアセトル含有）を加えて、さらに混合する。第2図の第1～5段階でつくつた電極要素の互いに隔つた感知端部を有する基板要素の端部を、基板要素の中央部分を被覆している絶縁層に少しだけ重なる程度に、この浴液中へ浸し、次いでこの電極要素を取り出して1分間空気中で乾燥させる。もう一度同様に浸して1分間空気中で乾燥させた後、さらにこのセルロース浴液中に浸して、粘着した膜層を5分間空気中で乾燥させる。次いでこの一部分乾燥した膜層をpH 7.4の0.1Mトリス緩衝液中に30分間浸して相変換させる。その結果、導電性電極要素および基板要素は、非導性または構造的に導電化した膜層で被覆される。

第3図は、本発明の検出器と共に使用される第

れた他方の複数電極システムは試験液質自身の電気的特性のみを感知する。

とくに、第3図に示した装置は、一对の電極システム39および39*から成る検出器20*を含んでいる。一方、電極システム39および39*は、それぞれ、隔てて位置する一对の電極要素11*、22*および11*、22*によって構成されている。要素11*および22*の感知端部は試験を含む膜層で被覆されており、要素11*および22*の感知端部は試験を含まない膜層で被覆されている。

第3図に示した回路では、発振器30が6Vの電源40に連結されており、検出器20*の電極システム39および39*に電圧を供給する。入力端26および28は、機能スイッチ24を通し

-16-

常に有効な示差採取システムのプロトタイプである。このシステムは、試験液質自身のバッタグラウンド導電率を消去するよう設計されている。本発明は第1図に示した検出器を使用することによってこの種の示差システムに適用させることができ、その場合、要素11*および22*から成る複数電極システムが基板要素10の反対側面上にも取り付けられており、この複数電極システムは層12に類似しているが試験を含んでいない膜層で被覆されている。この型式の検出器を使用する場合には、試験を含む膜層で被覆された検出器20の要素11*および12*に対応する要素から成る一方の電極システムは、試験液質の電気的特性および検出している物質と試験との間の化学的の反応による変化を感知し、試験を含まない膜層で被覆さ

-15-

て、電極要素11*、22*および11*、22*を流れる電流を検出し、逆極性の直流電圧を加算増幅器32に供給する。この電圧は電極システム39および39*の導電率に比例している。加算増幅器32は、電極システム39および39*に及ぶ導電率の変化に比例する電流をメーター回路34に供給する。この導電率差はマイクロオーム単位でメーター34によって表示される。加算増幅器32の出力電流は、加算増幅器32の出力電流の変化速度を検出する部分回路36にも供給され、この電流変化は導電率差の変化に比例し、変化的向きを表示している。メーター回路36は秒通りのマイクロオーム単位で導電率差の変化を表示する。

前述の示差システムは、連続的に変化する電気

-17-

的特性および著しく異なる電気的特性を有する複合生物学的液体中の物質を検出するのに非常に適している。これらの電気的特性は、塩、金属イオンその他のイオン化した構成要素によって生じる。この種の生物学的液体の例はグルコース、ウレアーゼ、酵素およびその他の複合有機構成要素等の物質を臨床的に分析する血液である。

本発明の方法および装置は、患者を検査する場合に生体中で連続的に使用することができ、各種の物質を検出する目的で、自動採取機器と組合せて前述のように数つかの検出器の組合せを、多重構成要素に対する多重試料の迅速かつ連続的測定のために使用することができる。装置および検出器の大きさは別個に同一物をつくることができる技術にのみ依存しているので、前述の特長物質等

-18-

を血液等の生物学的液体中で検査するために生体内で使用する目的で、その大きさを非常に小型化することが可能である。

前述した材料、方法、構造的特徴、化学反応および並その他は一例にすぎず、技術的必要に応じて調整することができるることは明白であろう。例えば、前述の膜層は、酵素式吸収システム等において、固定した試薬を調製する技術として知られている多数の直合物質によって構成することができる。さらに、コンダクタンス以外の導電的特性を測定することも可能である。例えば、ホルタメトリー (voltammetry; 電流と電圧との関係) を使用するシステム、E.M.F. (起電力) 固定装置その他の中を使用することも可能である。さらに、炭素等の他の導電性電極材料を前述の金属導体の代り

に使用できる。

前述の本発明の説明および特定の実施例一例にすぎないので、本発明はこれらに限定されることなく、付記の実施例で決定する本発明の範囲内での各種変更が可能である。

尚、本発明の実施例は次の通りである。

1. 電気的に絶縁された導電要素と、該導電要素によって支持され互いに接觸して位置する一対の導電性導管電極装置と、該物質に対して特異的であり該導電要素と組合された固定座の試薬から成ることを特徴とする試薬導管中の物質を検出する検出器。

2. 該電極要素が金属である 1 の検出器。

3. 該固定試薬が、該試薬を含み並ねられた半透性マトリックス体によって構成されている 1

- 20 -

の検出器。

4. 該マトリックス体が直合体材料である 3 の検出器。

5. さらに、互いに接觸して位置する一対の第 2 電極要素によって構成されており、該第 2 電極要素が半透性マトリックス体で被覆されている 1 の検出器。

6. さらに、幅はすし可能な吸引手段によつて構成されている 1 の検出器。

7. 該電極要素が導電率メーターに連絡されている 1 の検出器。

8. 該第 1 および第 2 の 1 対の電極要素が示差分導電率メーターに連結されている 5 の検出器。

9. 导電性導管電極システムを電気的に絶縁された導電要素上に設け、該電極システムに固定

試薬を被覆することを特徴とする特異化学物質の検出器の製造方法。

10. 該導管が金属である 9 の方法。

11. 該試薬が半透性マトリックス体によって固定される 9 の方法。

12. 該マトリックス体が直合体である 10 の方法。

13. 該電極システムを該基板要素上に設ける方法が、高導電性金属の薄膜を該基板要素上へめつきし、感光性塗料を適用し、電極形状を有するマスクを適して該感光性塗料を光源に晒し、該感光性塗料の一部分を現像して除去し、漏光した該金属を化学的腐蝕によつて除去し、残存する該金属薄膜から該感光性塗料を除去する 9 の方法。

14. 該電極システムを該基板要素上に設ける

- 22 -

方法が兼ねめつきである 9 の方法。

4. 因子の簡単な説明

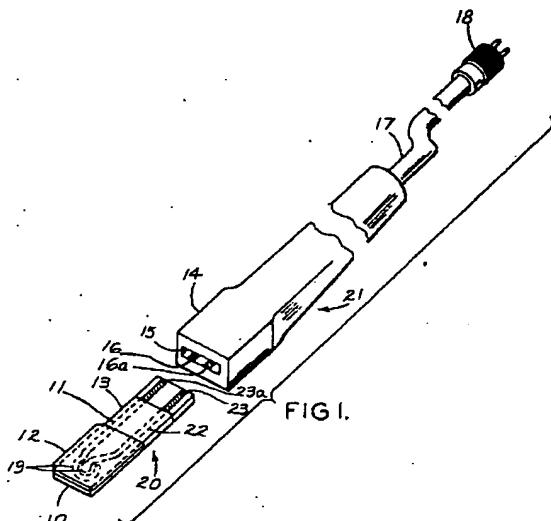
第1図は吸はずし可能な換出器よりそのための吸抜手段とからなる装置の一実施態様の成形的透視図である。

第2図は、第1図に示した複数巣を製作する各段階を示す模型図である。

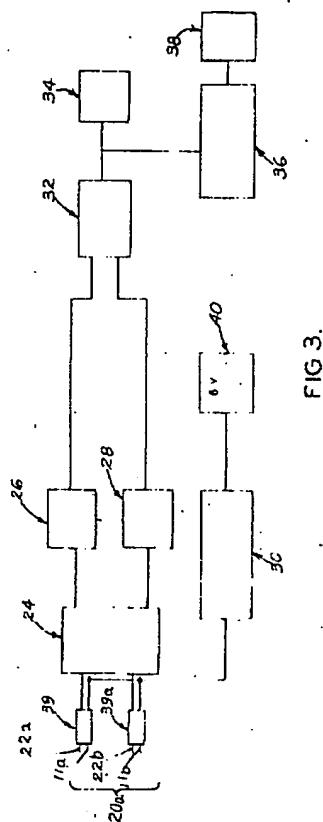
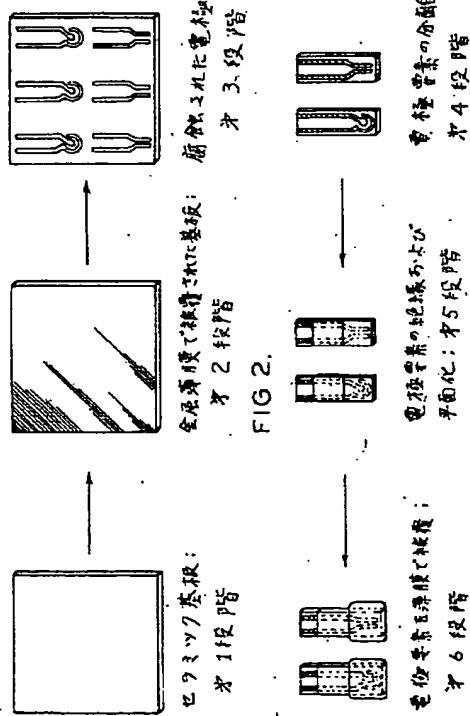
第3図は、本発明の検出器と共に使用する目的の電気的読み取りシステムのプロツク図である。

特許出願人 マイルス・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド

代理人 井堺士 小田嶋 半吉



- 23 -



Best Available Copy

添付書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 図面	1通
(3) 委任状及びその訳文	各1通
(4) 採取証書及びその訳文	各1通
(5) 国際及び法大証明書及びその訳文	各1通
(6) 優先権証明書及びその訳文	各1通
(7) 翻訳請求書	1通

7. A. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住所 アメリカ合衆国インディアナ州ニューパリス。
 氏名 ボンクス 294
 住 所 テビット・マーク・スモーカー

住所 アメリカ合衆国インディアナ州グランジャー・テンニーレイン
 氏名 ドライブ 53010
 住 所 テエスター・ルイス・スチュラ

氏名

住所

氏名

(2) 特許出願人

住所

名 称

(氏名)

代表者

固有

(3) 代理人

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自動車会館

氏名



優先権証明書(訳文)

出願番号 第44364号

出願日 1970年6月8日

出願人

住所 インディアナ州エルクハート
 氏名 ロジャース・ロバート・ウエイン
 住 所 インディアナ州ニューパリス
 氏名 スモーカー・デビッド・マーク
 住 所 インディアナ州エルクハート
 氏名 スチュラ・エスター・ルイス

住所

氏名

譲受人

住所
 名称(氏名)

発明の名称

粘着化物質の使用

添付書類は上記出願につき当米国特許局に最初に提出された
原本の譲りに相違ないことを証明する

1971年4月5日

特許局長官の権限に依り

アール・オー・スミス

(者名)

(証明官)

Best Available Copy